

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **06145053 A**

(43) Date of publication of application: **24 . 05 . 94**

(51) Int. Cl

A61K 31/405
A61K 31/405
A61K 9/70
A61K 9/70

(21) Application number: **04322429**

(22) Date of filing: **06 . 11 . 92**

(71) Applicant: **MAEDA YAKUHIN KOGYO KK**

(72) Inventor:
OOUCHI MASATO
MATSUMURA YUJI
SATO ATSUSHI

(54) **ANTI-INFLAMMATORY ANALGESIC SKIN PATCH
FOR EXTERNAL USE, HAVING EXCELLENT
UTILITY**

(57) Abstract:

PURPOSE: To obtain a skin patch having excellent percutaneous absorption of indomethacin, for external preparation, having flexibility, and no feeling of physical disorder in application, not dropping from skin, not requiring other fixation assisting means, having neither rash symptoms nor keratin layer damage

during peeling.

CONSTITUTION: An anti-inflammatory analgesic skin patch for external use comprises 0.1-2% indomethacin, 15-60% water, 2-20% water-insoluble tackifier resin such as ester gum, 0.4-10% dissolving agent for the tackifier resin, such as liquid paraffin and 0.1-30 oil absorbing inorganic powder such as kaolin and is provided with a tacky agent layer having 100-1,000 μ m thickness.

COPYRIGHT: (C)1994,JPO&Japio

(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-145053

(43)公開日 平成6年(1994)5月24日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/405	A A H	9360-4C		
	A B E	9360-4C		
9/70	3 2 2	9165-4C		
	3 4 1	9165-4C		

審査請求 未請求 請求項の数4(全 10 頁)

(21)出願番号 特願平4-322429

(22)出願日 平成4年(1992)11月6日

(71)出願人 591166330

前田薬品工業株式会社
富山県富山市新庄町245番地

(72)発明者 大内 将斗
富山県高岡市野村335番地の1

(72)発明者 松村 裕司
富山県富山市田中町25番地の2 フォーマ
ル I I 203号

(72)発明者 佐藤 淳
富山県富山市富岡町45番地の2 富岡コー
ポ I I 207号

(74)代理人 弁理士 網野 誠 (外2名)

(54)【発明の名称】 使用性の改善された消炎鎮痛用皮膚外用貼付剤

(57)【要約】

【構成】 インドメタシン0.1~2%、水15~60%、エステルガム等の水不溶性粘着付与性樹脂2~20%、流動パラフィン等の粘着付与性樹脂の溶解剤0.4~10%、カオリン等の吸油性無機性粉末0.1~30%を含有し、厚さ100~1000 μ mの粘着剤層を設けた消炎鎮痛用皮膚外用貼付剤。

【効果】 柔軟性を有し貼付時に異和感がなく、皮膚から脱落することなく他の固定補助手段を必要とせず、かぶれ症状や剥離時の角質層損傷がなく、インドメタシンの経皮吸収性に優れる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 担持体上に常温で粘着性を有する粘着剤層を設けて成る皮膚外用貼付剤に於いて、該粘着剤層がインドメタシン、水、粘着付与性樹脂及びその溶解剤、吸油性無機性粉末を必須の構成成分として成り、その厚さが100～1000 μ mである消炎鎮痛用皮膚外用貼付剤。

【請求項2】 粘着剤層中に、インドメタシン0.1～2.0重量%、水15～60重量%、粘着付与性樹脂2～20重量%、粘着付与性樹脂の溶解剤0.4～10重量%、吸油性無機性粉末0.1～30重量%を必須の構成成分として含有する請求項1に記載の皮膚外用貼付剤。

【請求項3】 粘着付与性樹脂がエステルガムである請求項1に記載の皮膚外用貼付剤。

【請求項4】 吸油性無機性粉末がカオリンである請求項1に記載の皮膚外用貼付剤。

【発明の詳細な説明】**【0001】**

【産業上の利用分野】本発明は粘着剤層中に、インドメタシン、水、粘着付与性樹脂及びその溶解剤、吸油性無機性粉末を必須の構成成分として含有し、皮膚に直接貼付して消炎鎮痛作用をあらわす含水性皮膚外用貼付剤に関する。

【0002】

【従来の技術】インドメタシンは当初より消炎鎮痛の目的でカプセル剤として経口的に投与されているが、比較的高頻度に胃腸障害等の副作用が発現し、これを回避するために坐剤として経直腸的に投与することも行われているが、依然として副作用の問題は解決されていない。

【0003】近年、変形性関節症や、外傷後の腸脹・疼痛といった比較的局所の消炎鎮痛を目的としてインドメタシンを炎症局所に直接送達させ、胃腸障害等の副作用を軽減させようとする経皮的投与も試みられており、現存、ゲル状軟膏剤、クリーム剤、液剤、含水性成型パップ剤が実用されている。しかしながら、ゲル状軟膏剤、クリーム剤、液剤等の塗布による手段は薬物の定量的な投与が困難であり、また薬剤が被服によってこすり取られたりするため比較的頻回に薬剤を塗布することが必要であり、しかも被服等が薬剤で汚染され、また疾患部位を保護できないといった欠点を有し、それらを防止するために包帯等で被覆するといった補助的手段を要する。

【0004】このような問題を解決するために実用されているインドメタシン含有の含水性成型パップ剤は、上記の如き塗布剤の有している欠点を解消し、また、その含水性のため皮膚を閉塞することがなく、かぶれ症状の発現頻度も低く、その弱い粘着力のために剥離時に皮膚角質層を損傷することなく、安全性の面からも優れたものであるが、それ自身が厚ぼったく（担持体と粘着剤層を合せると1.5mm）、柔軟性に欠け、貼付時に違和

感があり、従って脱落し易く、確実な固定のためには包帯や固定用粘着テープといった補助的手段を要するのが通例である。

【0005】一方、インドメタシンを含有する、アクリル樹脂粘着剤等を使用した、いわゆるテープ剤といわれる皮膚外用貼付剤としては種々の先行出願があり（特開昭56-51412号公報、特開昭56-169623号公報、特開昭58-79918号公報、特開昭59-27978号公報、特開昭61-112014号公報、特開昭61-277615号公報等）、種々の提案がなされているが、未だ実用されたものはない。

【0006】本発明者らの検討によれば、これらの先行技術のほとんどが実質的に水を含有しない非水系によっており、これ種のものはいずれも強い粘着力を有し、貼付時に脱落するといった問題はないものの、貼付時に皮膚を閉塞することによるかぶれ症状の発現、その強い粘着力のために剥離時に皮膚角質層を損傷し、さらには体毛がむしりとられるため、有毛体部への貼付が躊躇されるといった問題点を有するものである。本発明者らの推測によれば、このような問題点のためにこれら先行技術は実用に至っていないものと考えられる。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】本発明は上記従来公知のインドメタシン含有含水性成型パップ剤、いわゆるテープ剤として提案されている種々先行技術の有する欠点を解消しようとするものであり、その目的とするところは、貼付時の違和感がなく脱落することのない、しかも優れた経皮吸収性、消炎鎮痛作用と、皮膚安全性を兼ね備え、使用性に優れた新規なインドメタシン含有の消炎鎮痛用皮膚外用貼付剤を提供しようとするものである。

【0008】

【課題を解決するための手段】本発明者らは鋭意研究の結果、その粘着剤組成物中に、水、粘着付与性樹脂及びその溶解剤、吸油性無機性粉末を必須の構成成分として配合し、薬効成分としてのインドメタシンを配合することによって、従来公知のインドメタシン含有含水性成型パップ剤、ならびに種々提案されているインドメタシン含有テープ剤の有する欠点を一挙に解消し、極めて優れた使用性を有し、しかも現在実用されているインドメタシン含有の含水性成型パップ剤と同等以上の優れたインドメタシンの経皮吸収性を有する、全く新規なインドメタシン含有の消炎鎮痛用外用貼付剤が得られることを見出し本発明を完成するに至った。

【0009】すなわち本発明は、担持体上に、インドメタシン、水、粘着付与性樹脂及びその溶解剤、吸油性無機性粉末を必須の構成成分として含有する、均一に混和して製した粘着剤層を設けて成り、その厚さが100～1000 μ mであるインドメタシン含有の消炎鎮痛用皮膚外用貼付剤を提供しようとするものである。本発明に使用されるインドメタシンの配合量は、本発明品から得

られるインドメタシンの経皮吸収量、消炎鎮痛効果を勘案して0.1~2.0重量%である。

【0010】従来の硬膏剤、テープ剤等では水を含有させることができず、それによって皮膚刺激という問題は避け難かったが、本発明の粘着剤組成物に於いては水を含有することが特徴の一つであり、その配合量は本粘着剤組成物の15~60重量%、更に好ましくは20~50重量%である。

【0011】また、本発明に使用される粘着付与性樹脂としては、ロジン系樹脂、テルペン系樹脂、石油系樹脂等ほとんど水不溶性の樹脂類があげられるが、その配合量は本粘着剤組成物の2~20重量%、更に好ましくは5~20重量%である。2重量%未満では実質的に配合する意味がないし、20重量%以上では剥離ライナーフィルムからの剥離性が低下するなど製造に困難をきたす。

【0012】粘着付与性樹脂の溶解剤としては牛脂、豚脂等の動物油、オリーブ油、ゴマ油、大豆油等の植物油、ワセリン、流動パラフィン等の鉱物油、中鎖脂肪酸トリグリセライド等、粘着付与性樹脂を溶解するものであればいずれでもよいが、常温で液状を呈するものが本発明品の粘着性を減ずることもなく良好に使用でき、その配合量は所定量の粘着付与性樹脂を溶解できる量であればどれだけでもよいが、過量は粘着剤層の保型性を弱めたりするため、製造時の取り扱いの容易さ等を考慮して必要な最小量を用いることが好ましく、その配合量は粘着付与性樹脂の所定量に対して1/5~1/2であり、本粘着剤組成物中においては0.4~10重量%である。

【0013】吸油性無機性粉末としては、カオリン、タルク、二酸化ケイ素、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等があげられ、これらの成分は20~400V/W%の吸油能力を有するものであるが、これらの一種または二種以上を組み合わせ使用でき、その配合量は本粘着剤組成物の0.1~30重量%、更に好ましくは1~15重量%である。0.1重量%未満では実質的に配合する意味がないし、30重量%以上では得られる貼付剤が硬くなって柔軟性を失い好ましくない。本発明に於いて本成分は、粘着付与性樹脂の溶解剤として配合された油成分を吸着し、含水性基剤中に粘着付与性樹脂を安定的に保持する機能を示すものと考えられ、後述する試験例7の結果によれば本成分を含有しない比較例では保存安定性が不良であり、本成分が本発明を構成する重要な成分であることが判る。

【0014】本発明のインドメタシン含有皮膚外用貼付剤に於いて粘着剤層の厚さはとりわけ重要である。一般に粘着剤層の厚さを厚くすると粘着力は増大するが、逆に柔軟性は低下し、貼付時の違和感が増大し脱落し易くなる。

【0015】従って皮膚外用貼付剤に於いては可能な限

り粘着剤層を薄くすることが使用性の増大につながる。しかしながら従来技術では含水性の、薄くとも十分な粘着力を有する皮膚外用貼付剤を得る事は困難であった。粘着付与性樹脂を必須の構成成分として成る本発明のインドメタシン含有の含水性皮膚外用貼付剤によれば、粘着剤層を薄くしても十分な粘着力が得られる。従って本発明のインドメタシン含有の含水性皮膚外用貼付剤に於いて、粘着剤層の厚さは可能な限り薄くすることが望ましいが、薄くすると含有させることの出来る薬物量が少なくなるためあまりにも薄くすることは好ましくなく、本発明のインドメタシン含有の粘着剤量の厚さは100~1000 μ m、更に好ましくは100~800 μ mである。

【0016】本発明の粘着剤組成物中には他にゼラチン、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニールアルコール、ポリアクリル酸及びこれらの金属塩等の水溶性高分子、グリセリン、ソルビトール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール等の多価アルコール、酸化亜鉛、合成ケイ酸アルミニウム、水酸化アルミニウムゲル等の金属架橋剤を必要に応じて適宜組み合わせ配合することができる。

【0017】水溶性高分子の配合量としては通常、本粘着剤組成物の5~20重量%であり、少な過ぎると得られる組成物の強度が弱く、貼付した時にダレ易くなり、多過ぎると得られる組成物の強度が強過ぎ製造に困難をきたす。多価アルコールの配合量としては通常、本粘着剤組成物の15~60重量%であり、少な過ぎると保水性が不足し、貼付時の体温によって水分が揮散し易く、長時間の貼付に耐えないし、多過ぎると他成分の配合が困難となる。金属架橋剤の配合量としては通常、本粘着剤組成物の0.01~10重量%であり、少な過ぎると架橋が弱過ぎて貼付剤としての形態を保つことができないし、多過ぎると架橋が強過ぎて製造に困難をきたす。

【0018】更に、本発明の粘着剤組成物中には、有機酸、有機塩基、無機酸、無機塩基等のpH調整剤、エデト酸ナトリウム、ジブチルヒドロキシトルエン、亜硫酸水素ナトリウム等の安定化剤、パラオキシ安息香酸エステル類、ベンジルアルコール、チモール等の防腐剤、クロタミトン、ベンジルアルコール、脂肪酸エステル類等の薬物溶解剤、ポリソルベート類、ショ糖脂肪酸エステル類、ポリオキシエチレンアルキルエーテル類等の界面活性剤等を適宜配合することもできる。

【0019】また本発明品には更に所望に応じてサリチル酸メチル、カンフル、メントール、サリチル酸グリコール、ノニル酸ワニルアミド、トウガラシエキス、ニコチン酸ベンジルエステル等の局所刺激剤、酢酸トコフェロール、ニコチン酸トコフェロール等の抹梢血流改善剤、ジフェンヒドラミン、マレイン酸クロルフェニラミン、塩酸イソチペンジル等の抗ヒスタミン剤、トウキ、

オウバク、サンシシ、アルニカ、西洋トチノミ等の消炎性生薬のエキスを粉末、リドカイン、ジブカイン等の局所麻酔剤を配合することもできる。

【0020】本発明の消炎鎮痛用皮膚外用貼付剤は、水、溶解剤に溶解した粘着付与性樹脂及び吸油性無機性粉末、薬効成分としてのインドメタシンを必須の構成成分として含有する、均一に混和して製した粘着剤組成物を平滑な担持体上に展延塗布し、厚さ100～1000μmの均一な粘着剤層を形成し、剥離ライナーフィルムで被覆するか、平滑なライナーフィルム上に先の粘着剤層を厚さ100～1000μmに形成して担持体で被覆するかして得られる。

【0021】使用される担持体としては、本発明の如き含水性粘着剤層の場合にはその投錨性の観点から、織布、不織布が良好であるが、粘着剤層と接する反対側にポリエチレン、ポリ塩化ビニール等のプラスチック膜を形成させた複合フィルムも良好に使用される。これら担持体は伸縮性とする事も非伸縮性とする事もできるが、肘、膝等の屈曲・伸展部位への使用、本発明の趣旨からすれば可能な限り伸縮性とする事が望ましい。また、これら担持体は透湿性とする事も非透湿性とする事もできるが皮膚安全性の観点からは透湿性とする事が望ましい。

【0022】使用される剥離ライナーフィルムとしては、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエチレンテレフタレート、紙等通常使用されるものが適宜使用される*

表1：粘着剤組成物の配合組成（単位：g）

実施例No.	1	2	3	4	5	6	7	8
成分								
インドメタシン	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	0.5	1.5
エステルガム※	2.5	2.5	5.0	5.0	15.0	15.0	7.5	7.5
流動パラフィン	0.5	2.5	1.0	2.5	3.0	7.5	3.75	1.5
ポリアクリル酸 ナトリウム	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5
乾燥水酸化アルミニウムゲル	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
乳酸	1.25	1.25	1.25	1.25	1.25	1.25	1.25	1.25
濃グリセリン	22	22	22	22	22	22	22	22
D-ソルビトール液	22	22	22	22	22	22	22	22
カルボキシメチルセル ロースナトリウム	3	3	3	3	3	3	3	3
カオリン	3	3	3	3	3	3	3	3
精製ゼラチン	1	1	1	1	1	1	1	1
精製水	36.92	34.92	33.92	32.42	21.92	17.42	29.17	30.42
クロタミトン	2	2	2	2	2	2	2	2
プロピレングリコール	1	1	1	1	1	1	1	1
ポリソルベート60	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03

※KE-311：荒川化学工業（株）製

【0027】表1に示す組成で、ポリアクリル酸ナトリウム、乾燥水酸化アルミニウムゲル、乳酸、濃グリセリン、D-ソルビトール液、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カオリン、精製ゼラチン、精製水を混和

*が、剥離性を調節するために必要に応じてシリコーン処理を施したり、エンボス処理を施したりすることもできる。

【0023】

【発明の効果】粘着付与性樹脂を含水性基剤中に合理的に配合した本発明の消炎鎮痛用皮膚外用貼付剤によれば、粘着剤層の厚さを薄くしても十分な粘着力を有し、それ自身、従来公知のインドメタシン含有含水性成型バップ剤と同程度の水を含有しているため皮膚刺激といった問題もない。

【0024】すなわち、本発明によれば、十分な柔軟性を有して貼付時に違和感がなく、脱落することもなく、従って固定のための他の補助的手段も要せず、また、かぶれ症状の発現もなく、剥離時に皮膚角質層を損傷することもない、極めて優れた使用性を有し、医薬としての効果の面でも従来公知のインドメタシン含有含水性成型バップ剤と遜色のない消炎鎮痛用皮膚外用貼付剤を得ることができる。以下、実施例、試験例を挙げて本発明を具体的に説明する。なお本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

【0025】

【実施例】

実施例1～8

【0026】

【表1】

し、これに流動パラフィンに溶解したエステルガム、更に、クロタミトン、プロピレングリコール、ポリソルベート60に溶解したインドメタシンを添加、攪拌機にて全質均等として得た粘着剤組成物を厚さ500 μ mとなる様にポリエチレンテレフタレート製の剥離ライナーフィルム上に展延塗布し、ポリエステル製の透湿性伸縮性不織布で被覆して本発明の実施例1~8を得る。

【0028】実施例9

実施例7に於いて粘着剤層の厚さを750 μ mとした他は同様に製した。

実施例10

実施例7に於いて粘着剤層の厚さを1000 μ mとした他は同様に製した。

実施例11

実施例7に於いて粘着剤層の厚さを100 μ mとした他は同様に製した。

【0029】実施例12

実施例7に於いて粘着付与性樹脂の溶解剤を流動パラフィンから中鎖脂肪酸トルグリセライド（トリエスターF810：日光ケミカルズ（株）製）に替える他は同様に製した。

実施例13

実施例7に於いて粘着付与性樹脂の溶解剤を流動パラフィンからオリーブ油に替える他は同様に製した。

【0030】実施例14

実施例7に於いてエステルガムをKE-311（荒川化学工業（株）製）からAAG（荒川化学工業（株）製）に替える他は同様に製した。

実施例15

実施例7に於いてエステルガムをKE-311（荒川化学工業（株）製）からDS-90S（ハリマ化成（株）製）に替える他は同様に製した。

【0031】実施例16

ポリアクリル酸ナトリウム3.5g、酸化亜鉛1g、リン酸1g、濃グリセリン26g、D-ソルビトール液22g、カルボキシメチルセルロースナトリウム3g、カオリン5g、精製ゼラチン1g、精製水22.72gを混和し、これに流動パラフィン3.75gに溶解したエステルガム（KE-311：荒川化学（株）製）7.5g、更に、クロタミン2g、プロピレングリコール1g、ポリソルベート60 0.03gに溶解したインドメタシン0.5gを添加、攪拌機にて全質均等として得た粘着剤組成物を以下実施例1~8と同様に製した。

【0032】実施例17

ポリアクリル酸ナトリウム5g、合成ケイ酸アルミニウム2g、メタリン酸ナトリウム0.3g、濃グリセリン22g、D-ソルビトール液22g、カオリン5g、精製ゼラチン1g、精製水27.92gを混和し、これに流動パラフィン3.75gに溶解したエステルガム（KE-311：荒川化学（株）製）7.5gクロタミン2

g、プロピレングリコール1g、ポリソルベート60 0.03gに溶解したインドメタシン0.5gを添加、攪拌機にて全質均等として得た粘着剤組成物を以下実施例1~8と同様に製した。

【0033】比較例1

実施例7からエステルガム、流動パラフィンを除く。

比較例2

実施例10からエステルガム、流動パラフィンを除く。

比較例3

10 実施例11からエステルガム、流動パラフィンを除く。

比較例4

実施例16からエステルガム、流動パラフィンを除く。

比較例5

実施例17からエステルガム、流動パラフィンを除く。

【0034】比較例6~8

実施例7、16、17からカオリンを除き、その分量を水で補い、他は同様に製してそれぞれ比較例6、7、8を得た。

【0035】試験例1

20 〈粘着力試験〉実施例1~17、比較例1~5及び市販インドメタシン0.5%含有含水性成型パップ剤（パップ剤（A））を用いて500g/cm²・min 負荷後の水平剥離荷重をレオメーターにより測定した。その結果を表2に示す。

【0036】試験例2

〈ラット皮膚損傷試験〉実施例1~17、比較例1~5、市販のテープ剤（テープ剤（A）、（B）及び（C））及び市販インドメタシン0.5%含有含水性成型パップ剤（パップ剤（A））を用いてラット皮膚損傷試験を実施した。

30 試験方法：2×2cm²に裁断した検体を除毛したラット腹部に貼付して直ちに剥離する操作を同一部位で繰り返し、皮膚角質層が剥離されるまでの貼付回数を測定する。但し20回でも剥離しなかった場合には「剥離なし」と判定した。その結果を表3及び表4に示す。

【0037】試験例3

〈屈曲伸展部位貼付試験〉実施例1~17、比較例1~5及び市販インドメタシン0.5%含有含水性成型パップ剤（パップ剤（A））を用いて成人の屈曲伸展部位での貼付試験を実施した。

40 試験方法：7×10cm²に裁断した検体を成人の膝に伸展時に貼付して直ちに強く膝を屈曲した時の状態を観察した。

判定：剥れる ×

一部剥れる △

剥れない ○

その結果を表5に示す。

【0038】試験例4

50 〈24時間パッチテスト〉実施例10、11、13、17、市販のテープ剤（テープ剤（A）、（B）及び

(C)) 及び市販インドメタシン0.5%含有含水性成型パップ剤 (パップ剤 (A)) を用いて健常成人でのパッチテストを実施した。

試験方法: 1. $5 \times 1.5 \text{ cm}^2$ に裁断した各検体を健常成人13名の上腕屈側部位に貼付し、エラストポアテープ (ニチバン (株)) で被覆固定し、24時間後に除去した。除去後1及び24時間目の皮膚の状態を観察し、下記の基準で採点し、数1に従って皮膚刺激指数を求めた。

* 採点基準: 無反応

0 点

わずかな発赤

0.5 点

明らかな発赤

1 点

紅斑+浮腫または水疱

2 点

紅斑+浮腫+丘疹、小水疱

3 点

大水疱、壊死

4 点

その結果を表6に示す。

【0039】

* 【数1】

除去1、24時間の反応の強い方の採点総和

皮膚刺激指数 = $\frac{\text{採点総和}}{4} \times 100$

試験症例数

※ タシン0.5%含有含水性成型パップ剤 (パップ剤

(A)) を用いて薬効薬理試験を実施した。

【0040】試験例5

〈ラット経皮吸収試験〉実施例7、10、11、市販インドメタシン0.5%含有含水性成型パップ剤 (パップ剤 (A)) を用いてラット経皮吸収試験を実施した。

試験方法: 除毛したラットの腹部に $2 \times 2 \text{ cm}^2$ に裁断した検体を貼付し、6時間後の血漿中インドメタシン濃度を高速液体クロマトグラフ法で測定した。その結果を表7に示す。

試験方法: あらかじめ、ラット (Wistar 系、雄性、5週齢) の、右後肢足趾容積を測定し、同足趾皮下に1%カラゲニン生理食塩水溶液0.1mlを注射し起炎した。起炎3、4及び5時間後に再び同足趾容積を測定し、下記の数2及び数3に従って浮腫率及び抑制率を求めた。

20

【0042】

【0041】試験例6

〈薬効薬理試験〉実施例7、10、11、市販インドメ※

【数2】

起炎後の足趾容積 - 起炎前の足趾容積

浮腫率 (%) = $\frac{\text{起炎後の足趾容積} - \text{起炎前の足趾容積}}{\text{起炎前の足趾容積}} \times 100$

起炎前の足趾容積

【数3】

【0043】

コントロール群の浮腫率 検体投与群の浮腫率

(平均値) - (平均値)

抑制率 (%) = $\frac{\text{コントロール群の浮腫率} - \text{検体投与群の浮腫率}}{\text{コントロール群の浮腫率}} \times 100$

コントロール群の浮腫率

(平均値)

【0044】なお、各検体は $3 \times 3 \text{ cm}^2$ に裁断したものを同足趾に起炎前4時間、起炎後2時間貼付した。その結果を図1及び表8に示す。

★の恒温機中に保存し、一週間後の油成分のしみ出しを観察した。

判定: しみ出し有 ×

しみ出し無 ○

その結果を表9に示す。

【0045】試験例7

〈保存安定性試験〉実施例7、16、17、比較例6、7、8を用いて保存安定性試験を実施した。

【0046】

試験方法: 各検体をアルミ袋に入れ気密密封後、50℃★

【表2】

表2: 粘着力試験結果 (水平剥離荷重) n=3

検体 No.	剥離荷重 ($\mu\text{g}/\text{cm}$)
実施例1	45.1
実施例2	48.0
実施例3	47.3
実施例4	51.2
実施例5	49.2
実施例6	61.0
実施例7	63.6
実施例8	58.3
実施例9	64.3
実施例10	68.0

実施例11	38.3
実施例12	45.9
実施例13	55.0
実施例14	60.0
実施例15	59.0
実施例16	55.5
実施例17	65.2
比較例1	2.0
比較例2	22.0
比較例3	1.2
比較例4	1.5
比較例5	10.5
市販パップ剤 (A)	22.0

【0047】

【表3】

表3：ラット皮膚損傷試験結果 n=3

検体 No.	剥離回数 (回)
実施例1	○
実施例2	○
実施例3	○
実施例4	○
実施例5	○
実施例6	○
実施例7	○
実施例8	○
実施例9	○
実施例10	○
実施例11	○
実施例12	○
実施例13	○
実施例14	○
実施例15	○
実施例16	○
実施例17	○
比較例1	○
比較例2	○
比較例3	○
比較例4	○
比較例5	○

○：剥離なし

【0048】

【表4】

表4：ラット皮膚損傷試験結果 n=3

検体 No.	剥離回数 (回)
市販パップ剤 (A)	○
市販テープ剤 (A)	3.3
市販テープ剤 (B)	3.7
市販テープ剤 (C)	4.3

○：剥離なし

【0049】

【表5】

表5：屈曲伸展部位貼付試験結果 n=1

検体 No.	判定
実施例1	△
実施例2	△
実施例3	○
20 実施例4	○
実施例5	○
実施例6	△
実施例7	○
実施例8	△
実施例9	○
実施例10	○
実施例11	○
実施例12	○
実施例13	△
30 実施例14	○
実施例15	○
実施例16	○
実施例17	○
比較例1	×
比較例2	△
比較例3	×
比較例4	×
比較例5	×
市販パップ剤 (A)	×

40 ×：剥れる

△：一部剥れる

○：剥れない

【0050】

【表6】

表6：24時間パッチテスト結果 n=13

検体 No.	皮膚刺激指数
実施例10	0
実施例11	3.8
実施例13	0
50 実施例14	0

	13		14
実施例15	3. 8	* 市販テープ剤 (C)	23. 1
実施例16	0	市販パップ剤 (A)	3. 8
実施例17	0	【0051】	
市販テープ剤 (A)	19. 2	【表7】	
市販テープ剤 (B)	23. 1	*	

表7：ラット経皮吸収試験結果 n=4

検体 No.	実 施 例			市販パップ剤 (A)
	7	10	11	
血漿中インドメタシン濃度*	269±65	536±119	293±36	208±63

*：平均値±標準誤差、単位〔ng/ml〕

【0052】

【表8】

表8：薬効薬理試験結果 n=6

		実施例の基剤※			実 施 例			市販パップ剤
コントロール		7'	10'	11'	7	10	11	(A)
3時間値								
浮腫率 (%)					**	***	**	***
平均値	59.2	55.5	56.8	59.3	41.1	39.5	43.4	38.8
標準誤差	2.7	3.5	4.2	3.0	3.3	2.6	3.8	3.1
抑制率 (%)	—	6.3	4.1	-0.2	30.6	33.3	26.7	34.5
4時間値								
浮腫率 (%)					***	***	**	***
平均値	68.6	65.1	64.2	73.1	44.4	43.9	51.0	51.3
標準誤差	1.5	3.3	4.6	6.3	2.2	1.4	3.9	1.6
抑制率 (%)	—	5.1	6.4	-6.6	35.3	36.0	25.7	25.2
5時間値								
浮腫率 (%)					*	***	**	*
平均値	65.8	61.5	62.1	66.4	50.7	43.9	51.6	53.7
標準誤差	3.4	3.0	4.9	4.1	3.9	1.5	2.8	2.1
抑制率 (%)	—	6.5	5.6	-0.9	22.9	33.3	21.6	18.4

※：実施例の基剤7'

実施例7に於いてインドメタシンを除く他は同様に製した。

実施例の基剤10'

実施例10に於いてインドメタシンを除く他は同様に製した。

実施例の基剤11'

実施例11に於いてインドメタシンを除く他は同様に製した。

※*：コントロール群に対して有意 (p<0.05、Studentのt検定)

**：コントロール群に対して有意 (p<0.01、Studentのt検定)

***：コントロール群に対して有意 (p<0.001、Studentのt検定)

【0053】

【表9】

表9：保存安定性試験結果

検体 No.	実 施 例			比 較 例		
	7	16	17	6	7	8
判 定	○	○	○	×	×	×

【0054】これらの結果によれば、粘着付与性樹脂を配合していない比較例及び市販パップ剤ではラット皮膚損傷試験及び24時間パッチテストに於いては良好な結果を示すものの、その粘着力は小さく、しかも粘着剤層の厚さによって大きく影響を受け、薄いものでは殆ど貼

付剤としての用をなさないことが判る。市販テープ剤では強い粘着力がうかがわれるが、ラット皮膚損傷試験に於いてはいずれも3~4回で皮膚角質層が剥離され、24時間パッチテストに於いても皮膚刺激指数が大きく、安全性の面で問題を有することがうかがわれる。

【0055】一方、本発明の実施例に於いてはいずれも良好な粘着性を有し、また剥離時に皮膚角質層を損傷することなく、皮膚刺激も殆どない。また本発明に基づくインドメタシン0.5%含有の消炎鎮痛用皮膚外用貼付剤は、現在実用されているインドメタシン0.5%含有の市販パップ剤と同等以上の優れたラット経皮吸収性を示し、ラット足浮腫抑制試験によってもこの結果は支持された。

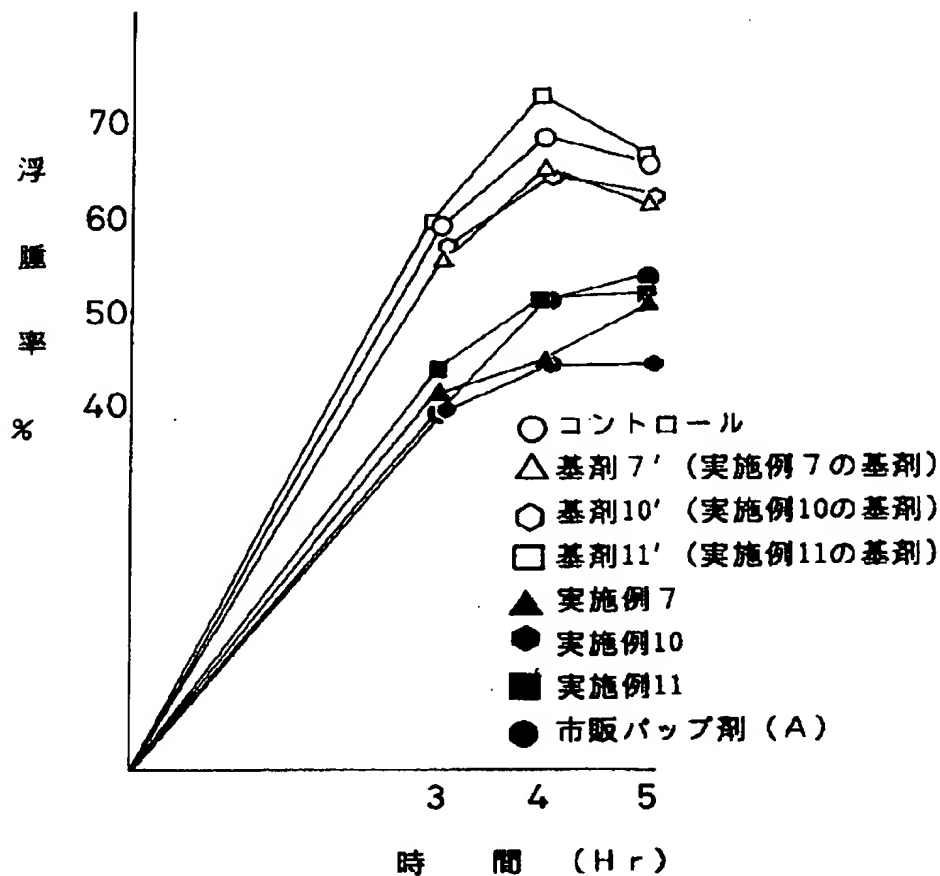
【0056】ところで前者、本発明に基づく皮膚外用貼付剤と、後者、市販パップ剤とではインドメタシンの含*10

*有率に於いては0.5%と同じであるが、インドメタシンを含有する粘着剤層の厚さは前者が後者の約1/2であり、従って本試験に於いて投与されたインドメタシン量としては前者は後者の約1/2である。すなわち本発明によれば、有在実用されているパップ剤の場合の1/2のインドメタシン投与量でパップ剤と同等以上の経皮吸収性、薬理効果をあらわすことが示され、格段の経済メリットをも有するものといえることができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】薬効薬理試験結果を示すグラフである。

【図1】



【手続補正書】

【提出日】平成5年1月11日

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0003

【補正方法】変更

【補正内容】

【0003】近年、変形性関節症や、外傷後の腫脹・疼痛といった比較的局所の消炎鎮痛を目的としてインドメ

タシンを炎症局所に直接送達させ、胃腸障害等の副作用を軽減させようとする経皮的投与も試みられており、現在、ゲル状軟膏剤、クリーム剤、液剤、含水性成型パップ剤が実用されている。しかしながら、ゲル状軟膏剤、クリーム剤、液剤等の塗布による手段は薬物の定量的な投与が困難であり、また薬剤が被服によってこすり取られたりするため比較的頻回に薬剤を塗布することが必要であり、しかも被服等が薬剤で汚染され、また疾患部位

を保護できないといった欠点を有し、それらを防止するために包帯等で被覆するといった補助的手段を要する。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0006

【補正方法】変更

【補正内容】

【0006】本発明者らの検討によれば、これらの先行技術のほとんどが実質的に水を含有しない非水系によっており、この種のものはいずれも強い粘着力を有し、貼付時に脱落するといった問題はないものの、貼付時に皮膚を閉塞することによるかぶれ症状の発現、その強い粘着力のために剥離時に皮膚角質層を損傷し、さらには体毛がむしりとられるため、有毛体部への貼付が躊躇されるといった問題点を有するものである。本発明者らの推測によれば、このような問題点のためにこれら先行技術は実用に至っていないものと考えられる。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0019

【補正方法】変更

【補正内容】

【0019】また本発明品には更に所望に応じてサリチル酸メチル、カンフル、メントール、サリチル酸グリコール、ノニル酸ワニルアミド、トウガラシエキス、ニコチン酸ベンジルエステル等の局所刺激剤、酢酸トコフェロール、ニコチン酸トコフェロール等の末梢血流改善剤、ジフェンヒドラミン、マレイン酸クロルフェニラミン、塩酸イソチペンジル等の抗ヒスタミン剤、トウキ、オウバク、サンシシ、アルニカ、西洋トチノミ等の消炎性生薬のエキスや粉末、リドカイン、ジブカイン等の局所麻酔剤を配合することもできる。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0031

【補正方法】変更

【補正内容】

【0031】実施例16

ポリアクリル酸ナトリウム3.5g、酸化亜鉛1g、リン酸1g、濃グリセリン26g、D-ソルビトール液22g、カルボキシメチルセルロースナトリウム3g、カオリン5g、精製ゼラチン1g、精製水22.72gを混和し、これに流動パラフィン3.75gに溶解したエステルガム（KE-311：荒川化学工業（株）製）7.5g、更に、クロタミトン2g、プロピレングリコール1g、ポリソルベート60 0.03gに溶解したインドメタシン0.5gを添加、攪拌機にて全質均等として得た粘着剤組成物を以下実施例1～8と同様に製した。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0032

【補正方法】変更

【補正内容】

【0032】実施例17

ポリアクリル酸ナトリウム5g、合成ケイ酸アルミニウム2g、メタリン酸ナトリウム0.3g、濃グリセリン22g、D-ソルビトール液22g、カオリン5g、精製ゼラチン1g、精製水27.92gを混和し、これに流動パラフィン3.75gに溶解したエステルガム（KE-311：荒川化学工業（株）製）7.5g、クロタミトン2g、プロピレングリコール1g、ポリソルベート600.03gに溶解したインドメタシン0.5gを添加、攪拌機にて全質均等として得た粘着剤組成物を以下実施例1～8と同様に製した。